

Een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd met parallelgroep, fase 2 studie om de veiligheid en effectiviteit van CT1812 in personen met een milde tot matige vorm van Alzheimer te beoordelen.

Gepubliceerd: 12-07-2022 Laatste bijgewerkt: 14-03-2025

Het doel van dit onderzoek is om de veiligheid en effectiviteit van twee doses CT1812 per dag gedurende 6 maanden in volwassenen met de leeftijd van 50 tot 85 jaar met milde tot matige vorm van Alzheimer te evalueren. CT1812 wordt vergeleken met een...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Structurele hersenaandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON53705

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Klinische studie naar CT1812 in bij milde tot matige vorm van Alzheimer

Aandoening

- Structurele hersenaandoeningen
- Dementie en amnestische stoornissen

Synoniemen aandoening

Ziekte van Alzheimer; Dementie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Cognition Therapeutics, Inc.

Overige ondersteuning: Cognition therapeutics;inc. en NIH

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Alzheimer, CT1812, Dementie, Fase 2

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De veiligheid wordt beoordeeld via het monitoren van:

- bijwerkingen
- verandering in vitale symptomen
- verandering in lichamelijk onderzoek
- verschil in ECG uitkomsten
- verschil in klinische laboratorium uitkomsten
- verschil in de C-SSRS uitkomstmaat

De effectiviteit wordt beoordeeld met behulp van de volgende vragenlijsten:

Mini Mental State Exam (MMSE), ADAS-Cog 11 and ADAS-Cog 13 (Delayed Recall and digit cancellation added to ADAS-Cog 11 in the ADAS-Cog 13), Neuropsychological Test Battery (NTB) (NTB includes Trails A & B, Digit Span, Letter & Category Fluency (COWAT and CFT)), ADCS-Clinical Global Impression of Change (ADCS-CGIC), en ADCS-Activities of Daily Living (ADCS-ADL).

Farmacokinetische beoordelingen omvatten:

- Serum CT1812 concentraties op gespecificeerde tijdstippen
- Hersenvocht: concentratie CT1812

Farmacodynamische beoordelingen omvatten:

- Analyses van plasma en hersenvocht voor biomarkers van targetbetrokkenheid of ziektemodificatie

Secundaire uitkomstmaten

nvt

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De ziekte van Alzheimer is een progressieve, ongeneeslijke ziekte. Het wordt gekenmerkt door degeneratie van grote delen van de hersenen resulterend in een geleidelijke afname van cognitieve functies en gedrag met de typische symptomen van geheugenverlies bij patiënten. De therapeutische opties voor de ziekte van Alzheimer zijn beperkt en verminderen alleen de symptomen. Er is een behoefte aan behandelingen die het onderliggende pathologische proces van de ziekte aanpakken.

Het menselijk lichaam is opgebouwd uit kleine functionele eenheden, genaamd 'cellen'. De menselijke hersenen bevatten gespecialiseerde cellen die neuronen worden genoemd. Deze neuronen zijn verbonden en communiceren met elkaar met behulp van zogenaamde 'synapsen'. Dit resulteert in het vormen van netwerken die essentieel zijn voor het geheugen en andere cognitieve functies (waar bewuste intellectuele activiteit voor nodig is zoals denken, beredeneren of herinneren). De ziekte van Alzheimer verstoort deze netwerken, wat resulteert in functieverlies van de neuronen en synapsen. Vervolgens leidt de ziekte van Alzheimer tot afsterven van de neuronen. Dit veroorzaakt verslechtering van het geheugen en andere cognitieve functies.

CT1812 is onderzocht bij zowel dieren als mensen. Deze onderzoeken geven aan dat CT1812 het functioneren van neuronen en synapsen zou kunnen herstellen en bevorderen. Het zou daarom een waardevolle therapeutische optie kunnen zijn bij de ziekte van Alzheimer. Om verder te verkennen of CT1812 een waardevolle behandelingsoptie kan zijn en veilig is, wordt dit aanvullende onderzoek

uitgevoerd.

Doel van het onderzoek

Het doel van dit onderzoek is om de veiligheid en effectiviteit van twee doses CT1812 per dag gedurende 6 maanden in volwassenen met de leeftijd van 50 tot 85 jaar met milde tot matige vorm van Alzheimer te evalueren. CT1812 wordt vergeleken met een placebo. Een placebo is een product zonder werkzaam bestanddeel.

Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, met parallelgroep, fase 2 studie met drie behandelarmen (CT1812 met een dosis van 100 mg/dag, 300 mg/dag en een placeboarm) bij volwassenen met milde tot matige ziekte van Alzheimer. Screeningsprocedures zullen plaatsvinden op de dagen -42 tot -1. Als deelnemers in aanmerking komen om deel te nemen aan de studie zullen de deelnemers op baseline (dag 1) visite willekeurig worden toegewezen aan een behandelarm. Deze medicatie nemen ze gedurende 182 dagen. Op dag 210 vindt er nog een follow-up visite plaats. De totale duur van deelname van deelnemers aan het onderzoek, inclusief de screeningsperiode, is maximaal 254 dagen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De patiënt zal of actieve medicatie krijgen (100 mg/dag of 300 mg/dag) of een placebo tijdens deze studie. CT1812 of het placebo wordt aan de deelnemers verstrekt als capsules. De capsules moeten oraal ingenomen worden.

Inschatting van belasting en risico

Risico's verbonden aan studiedeelname zijn het potentieel voor ongunstige reacties op de studiemedicatie, op gelijktijdige medicatie, op de studiehandelingen zoals bloedafname, ECG test, MRI scan, PET scan, X-ray en Lumbaal punctie.

De meest voorkomende bijwerkingen bij personen die CT1812 nemen in klinische studies zijn: hoofdpijn, misselijkheid, overgeven, diarree, constipatie, buikpijn, dyspepsie, infectie van de bovenste luchtwegen, licht gevoel in het hoofd, flauwvallen, spierpijn, duizeligheid, uitslag, verhoogd niveau van leverenzymen in het bloed, verlaging van het aantal lymfocyten

Contactpersonen

Publiek

Cognition Therapeutics, Inc.

Sidney St., 2403
Pittsburgh 15203PA
US

Wetenschappelijk

Cognition Therapeutics, Inc.

Sidney St., 2403
Pittsburgh 15203PA
US

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- 1) Niet vruchtbare vrouwen en mannen in de leeftijd van 50 tot 85 jaar, met een diagnose van milde tot matige Alzheimer volgens de NIA-AAA 2011 criteria en minimaal zes maanden achteruitgang in cognitieve functie, gedocumenteerd in het medisch dossier.
 - i) Niet-vruchtbare vrouwen worden gedefinieerd als postmenopauzaal (laatste menstruatie langer dan 24 maanden geleden) of een gedocumenteerde bilaterale tubaire ligatie of hysterectomie. Als de laatste menstruatie minder dan 24 maanden geleden was, wordt het serumfollikelstimulerend hormoon (FSH) vastgesteld om de postmenopauzale status te bevestigen.
 - ii) Mannelijke proefpersonen die seksueel actief zijn met een vrouw in de vruchtbare leeftijd moeten ermee instemmen om tijdens het onderzoek en

gedurende 3 maanden na de laatste dosis condooms te gebruiken behalve als de vrouwelijke partner een acceptabel anticonceptiemiddel gebruikt. Aanvaardbare vormen van anticonceptie zijn, anticonceptiepillen of een dubbele combinatie van: intra-uterien hulpmiddel (spiraaltje), diafragma, spons en cervicale schild/dop. Periodieke onthouding, coïtus interruptus, exclusief gebruik van spermiciden en de lactationele amenorroe methode (LAM) zijn geen aanvaardbare anticonceptiemethoden.

2) Diagnostische bevestiging door amyloïde PET met florbetaben of een ander goedgekeurd amyloïde PET ligand. Eerdere amyloïde beelden met een positief resultaat worden geaccepteerd. Als er geen eerdere beelding beschikbaar zijn, wordt de amyloïde PET uitgevoerd tijdens de screening. Diagnostische bevestiging door een CSF-monster verzameld bij de optionele screening visite met lumbale punctie in plaats van amyloïde PET wordt ook geaccepteerd. Inclusie via CSF samples vereisen: lage A β 42 OF lage A β 42/40-ratio EN ofwel verhoogd totaal-tau OF verhoogd fosfo-tau gebaseerd op de door het centrale lab vastgestelde waarden.

3) MRI scan, of CT-scan als gevolg van contra-indicatie van MRI is goedgekeurd door Medical Monitor) afgenomen tijdens screening visit die consistent is met de klinische diagnose van de ziekte van Alzheimer en geen bevindingen lat zien van de exclusie criteria (zie exclusie criteria nummer 4). Een eerder verkregen MRI, (of CT scan), tot 1 jaar voorafgaand aan screening, kan worden gebruikt indien er geen klinische neurologische voorvallen zijn geweest die een verandering in MRI-scan kunnen suggereren.

4) MMSE-score van 18 tot en met 26.

5) Geen actieve depressie en een GDS ≤ 6 (zie exclusie criteria 6).

Proefpersonen met een GDS > 6 kunnen worden toegelaten als de onderzoeker niet gelooft dat de proefpersoon klinisch depressief is. Onderzoekers moeten contact opnemen met de Medical Monitor om de geschiktheid te bespreken.

6) Gewijzigde Hachinski ≤ 4 .

7) Formele opleiding van 8 jaar of meer.

8) Deelnemers moeten een zorgverlener of onderzoekspartner hebben die naar de mening van de hoofdonderzoeker van de site voldoende aantal uren per week contact heeft met de onderzoeksdeelnemer om informatie te verstrekken over de protocol beoordelingen, toezicht te houden op de toediening van het onderzoeksgeneesmiddel, en bereid en in staat is om deel te nemen aan alle bezoeken aan de onderzoekslocatie en enkele onderzoeksbeoordelingen. De zorgverlener of onderzoekspartner moet schriftelijk toestemming geven om deel te nemen aan het onderzoek.

9) Deelnemers die thuis of in een gemeenschap wonen (begeleid wonen is acceptabel)

10) Vermogen hebben om CT1812 capsules te slikken

11) Stabiele (farmacologische) behandeling van andere chronische aandoeningen gedurende ten minste 30 dagen voorafgaand aan de screening.

12) Deelnemers moeten in staat zijn om schriftelijk geïnformeerde toestemming te geven voor de onderzoeksprocedures en voor het gebruik van beschermende gezondheidsinformatie [Health Insurance Portability and Accountability Wet (HIPAA) en de Europese Algemene Verordening Gegevensbescherming (GDPR), indien

van toepassing]. Schriftelijke geïnformeerde toestemming zal ook verkregen worden van de verantwoordelijke zorgverlener. De toestemmingen moeten worden uitgevoerd in aanwezigheid van een getuige en voorafgaand aan enige studieprocedures.

13) Moeten instemmen met apolipoproteïne E (APOE) genotypering voor data analyse stratificatie.

14) Deelnemers moeten over het algemeen gezond zijn met voldoende mobiliteit (ambulant of ambulant met hulp van een wandelaar of wandelstok).

15) Moet alle screeningsonderzoeken kunnen voltooien.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1) Ziekenhuisopname (behalve voor geplande procedures) of verandering van chronische gelijktijdige medicatie binnen één maand voor de screening.

2) Deelnemers die wonen in een instelling voor continue verzorging.

3) Contra-indicaties voor het MRI-onderzoek om welke reden dan ook. Een CT-scan kan een MRI vervangen als een proefpersoon een MRI niet kan verdragen of als een MRI om medische redenen is gecontra-indiceerd. De voorgestelde CT-scan zal per geval worden goedgekeurd door de Medische Monitor.

4) Screening MRI (of historische MRI, of CT-scan vanwege contra-indicatie voor MRI indien goedgekeurd door medische monitor) van de hersenen die duidt op significante afwijking, waaronder, maar niet beperkt tot, een eerdere bloeding of infarct $>1 \text{ cm}^3$ >3 lacunaire infarcten, cerebrale contusie, encefalomalacie, aneurysma, vasculaire misvorming, subduraal hematoom, hydrocefalus, ruimte-innemend letsel (bv. abces of hersentumor zoals meningioom). Als een klein incidenteel meningioom wordt waargenomen, kan de Medische Monitor worden gecontacteerd om de geschiktheid te bespreken.

5) Klinische of laboratoriumbevindingen in overeenstemming met:

a) andere primaire degeneratieve, (dementie zoals, dementie met Lewy-lichaampjes, fronto-temporale dementie, ziekte van Huntington, ziekte van Creutzfeldt-Jakob, syndroom van Down, enz.)

b) Andere neurodegeneratieve aandoening (ziekte van Parkinson, amyotrofische laterale sclerose, enz.).

c) Epileptische stoornis.

d) andere infectieziekten, stofwisselingsziekten of systemische ziekten die het centrale zenuwstelsel aantasten (syfilis, aanwezige hypothyreoïdie, aanwezige vitamine B12- of foliumzuurtekort, andere laboratoriumwaarden, etc.).

6) Een huidige DSM-V-diagnose van actieve depressie, schizofrenie of bipolaire stoornis.

Proefpersonen met depressieve symptomen die met succes worden behandeld door een stabiele dosis van een antidepressivum of antipsychoticum worden toegelaten.

7) Klinisch significante, gevorderde of instabiele ziekte die het resultaat kan beïnvloeden

evaluaties, zoals:

- a) Chronische leverziekte, leverfunctietestafwijkingen of andere tekenen van lever insufficiëntie (ALT, AST, alkalische fosfatase > 1,5 ULN, lactaatdehydrogenase (LDH) > 1,5 x ULN).
- b) Ademhalingsinsufficiëntie.
- c) Nierinsufficiëntie eGFR < 50 mL/min op basis van de CKD-EPI-formule, zoals berekend door het centrale laboratorium.
- d) Hartaandoening (myocardinfarct, instabiele angina, hartfalen, cardiomyopathie binnen zes maanden voor screening).
- e) Bradycardie (<50 slagen/min.) of tachycardie (>100 slagen/min.). Als de hartslag lager is dan 50 slagen/min. kan de proefpersoon in aanmerking komen voor deelname als de onderzoeker heeft vastgesteld dat de hartslag < 50 slagen/min. stabiel en niet klinisch significant is. Als de hartslag hoger is dan 100 slagen/min, kan de hartslagbeoordeling worden herhaald om te beoordelen of de proefpersoon in aanmerking komt.
- f) Slecht beheerde hypertensie (systolisch >160 mm Hg en/of diastolisch >95 mm Hg) of hypotensie (systolisch <90 mm Hg en/of diastolisch <60 mm Hg).
- g) Ongecontroleerde diabetes, gedefinieerd door HbA1c >7.5% bij deelnemers met diabetes, Alleen bij proefpersonen met bekende diabetes zijn verplicht een HbA1c te laten bepalen bij de screening.
- 8) Voorgeschiedenis van kanker binnen 3 jaar voor screening met uitzondering van volledig geëxideerde nonmelanoma huidkanker of niet-gemetastaseerde prostaatkanker die stabiel is sinds ten minste 6 maanden stabiel is geweest.
- 9) Seropositief voor humaan immunodeficiëntievirus (HIV).
- 10) Voorgeschiedenis van acute/chronische hepatitis B of C en/of dragerschap van hepatitis B (seropositief voor hepatitis B-oppervlakte-antigeen [HbsAg] of anti-hepatitis C [HCV] antilichaam). Proefpersonen die bewijs hebben van een opgeloste hepatitis C-infectie (HCV RNA negatief) kunnen in aanmerking komen na bespreking met de Medisch Monitor.
- 11) Klinisch significante afwijkingen bij screeninglaboratoriumtests, waaronder:
 - d) Hematocriet minder dan 35% voor mannen en minder dan 32% voor vrouwen, absolute neutrofielen < 1500/uL (met uitzondering van een gedocumenteerde geschiedenis van een chronisch goedaardig neutropenie), absoluut aantal lymfocyten <900/uL of aantal bloedplaatjes <120.000/uL; INR >1,4 of andere coagulopathie, bevestigd door herhaalde bepaling van:
 - i) Hematocriet.
 - ii) Aantal neutrofielen.
 - iii. Aantal lymfocyten
 - iv. Aantal bloedplaatjes
 - v. PT/INR
- 12) Handicap die de proefpersoon kan verhinderen om aan alle studievereisten te voldoen (bv. blindheid, doofheid, ernstige taalproblemen, enz.)

- 13) Binnen 4 weken voor het screeningsbezoek of in de loop van het onderzoek, gelijktijdige behandeling met antipsychotica, anti-epileptica, centraal werkende anti-hypertensiva (bijv. clonidine, l-methyldopa, guanidine, guanfacine, enz.), kalmeringsmiddelen, opioïden, stemmingsstabilisatoren (bijv. valproaat, lithium); of benzodiazepinen, met de volgende uitzonderingen:
- a) Lage dosis lorazepam kan worden gebruikt voor sedatie voorafgaand aan de MRI-scan voor die deelnemers die sedatie nodig hebben. Naar goeddunken van de onderzoeker kan 0,5 tot 1 mg oraal worden toegediend voorafgaand aan de scan oraal worden toegediend, met een eenmalige herhalingsdosis indien de eerste dosis geen effect heeft. Niet meer dan in totaal 2 mg lorazepam worden gebruikt voor de MRI-scan.
 - b) Stabiel gebruik van eszopiclone of zolpidem voor slaap is toegestaan. Stabiel gebruik van kortwerkende benzodiazepinen en trazadon specifiek als slaapmiddel is toegestaan.
- 14) Elke aandoening die de absorptie, de distributie, het metabolisme of de excretie van geneesmiddelen (bijv. ziekte van de dunne darm, ziekte van Crohn, coeliakie, of leverziekte).
- 15) Nootropische geneesmiddelen, behalve stabiele AD-medicijnen (acetylcholinesteraseremmers of memantine).
- 16) Vermoeden of bekend drugs- of alcoholmisbruik, d.w.z. meer dan ongeveer 60 g alcohol (ongeveer 1 liter bier of 0,5 liter wijn) per dag, blijkend uit een verhoogd MCV aanzienlijk boven de normale waarde bij screening.
- 17) Vermoeden of bekende allergie voor een van de componenten van de studiebehandelingen.
- 18) Deelname aan een ander onderzoeksonderzoek of inname van onderzoeksgeneesmiddelen binnen de voorafgaande 30 dagen of 5 halfwaardetijden van het onderzoeksgeneesmiddel, afhankelijk van welke periode langer is.
- 19) Inname van geneesmiddelen of stoffen die mogelijk betrokken zijn bij klinisch significante inductie of remming van CYP3A4 of P-gp gemedieerde geneesmiddeleninteracties met CT1812, binnen 4 weken of binnen vijf halfwaardetijd van het interagerende geneesmiddel voorafgaand aan de toediening van CT1812 en gedurende de gehele looptijd van de studie. Grapefruitsap moet worden vermeden in de twee weken voorafgaand aan de dosering en in de loop van het onderzoek. Zie Bijlage A voor een volledige lijst van verboden stoffen. Zie rubriek 9.3.1 voor de behandeling van toediening van Paxlovid* voor COVID-infectie tijdens het onderzoek.
- 20) Eerdere blootstelling aan immunomodulatoren, anti-A β -vaccins, of passieve A β immuuntherapieën voor AD (bijv. monoklonale antilichamen) en/of blootstelling aan BACE-remmers in de afgelopen 30 dagen.
- 21) Elke vaccinatie binnen een week na het basisbezoek.
- 23) Elke aandoening die naar de mening van de onderzoeker of de opdrachtgever de proefpersoon ongeschikt maakt voor inclusie.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	04-11-2022
Aantal proefpersonen:	15
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Elayta
Generieke naam:	n.v.t.

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-07-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-09-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek

(Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 08-10-2022

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 11-10-2022

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 10-11-2022

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 27-01-2023

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 22-08-2023

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 13-10-2023

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 21-01-2024

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 06-03-2024

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2022-002326-27-NL
CCMO	NL81757.056.22